

**(12) INTERNATIONAL APPLICATION
PUBLISHED IN ACCORDANCE WITH PATENT COOPERATION TREATY (PCT)**

**(19) WORLD INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION
International Bureau**

**(43) Date of international publication:
January 17, 2002 (01.17.2002)**

**(10) International publication number:
WO 02/03910 A2**

(51) International patent classification: A61K

**(21) International application number:
PCT/RU01/00276**

**(22) Date of international application: July 9, 2001
(07.09.2001)**

(25) Language of application: Russian

(26) Language of publication: Russian

**(30) Priority Information: 2000118424 July 13, 2000
(07.13.2000) RU**

**(71) Applicant and
(72) Inventor: YAKUBOVSKAYA, Raisa Ivanovna,
6 Tretiya Frunzenskaya St., Apt. 198, 119270
Moscow (RU)**

**(72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BOYKO,
Anna Vladimirovna, 2/1 Kibalchicha St., Apt.297,
129164, Moscow (RU); NEMTSOVA, Elena
Romanovna, 50 Marshalla Jukova Ave., Apt.27,
123448 Moscow (RU); OSIPOVA, Nadezhda
Anatolievna, 119 Vernandskogo Ave., Apt.151,
117571 Moscow (RU); SERGEEVA Tatiana
Vladimirovna, 41 Festivalnaya St., Apt. 107, 125195
Moscow (RU); CHISSOV, Valery Ivanovich, 61/2
Svobody St., Apt.252, 123364 Moscow (RU).**

**(74) Agent: ANDRUTSHAK, Galina Nikolaevna,
CLOSE JOINT STOCK COMPANY "PATENT
ATTORNEY"; 53 Aviamotornaya St., 111250
Moscow (RU)**

**(81) Mentioned states (national) AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.**

**(84) Mentioned states (regional): APIRO patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Published without international search report;
republishing after receipt of the report.

For two-lettered codes, language codes and other
abbreviations, see "to codes and abbreviations"
published at the beginning of each periodical issue of
PCT bulletin.

**(54) Title: ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND ANTICANCEROGENIC
PREPARATION AND METHOD FOR USING SAID PREPARATION**

**(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular an antibacterial, antioxidant, detoxicating,
immunomodulating and anticarcinogenic preparation. The inventive preparation comprises human lactoferrin as an
active agent and pharmaceutically acceptable additives used for production of medicaments, and/or medicaments
containing the preparation and pharmaceutically acceptable additives, i.e.: a liquid for intravenous injection, a liquid
for intracavitary or intravesical injection, liquid for oral injection, a liquid for treating a wound surface, a liquid for
intranasal application or in the form of eye drops, an ointment, bolus for oral application, a suppository for rectal
and intravaginal application and pills. The inventive method can be used for preventing and curing diseases with the
aid of the preparation containing the human lactoferrin. The invention makes it possible to develop a preparation and
a medicament based thereon for a moderate cost.**

**ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND
ANTICANCEROGENIC PREPARATION AND METHOD FOR USING SAID
PREPARATION**

DESCRIPTION

Field of Application

The group of inventions relates to medications comprising polypeptides, namely human lactoferrin, and methods of their usage.

Prior Art

There exists a known pharmaceutical composition used for curing and/or preventing inflammatory diseases of the mouth, particularly aphthous stomatitis resulting from chronic injections of anti-inflammatory preparations, which are comprised of protein that belongs to the Transferrins/Lactoferrins class, and a pharmaceutically appropriate base (EP 0730868 A1). Reasons that interfere with achieving the herein mentioned healing effect when using the known pharmaceutical preparation include limitations on the medical forms and on the methods of introducing the drug into the organism.

There also exists an antioxidant preparation that is comprised of lactoferrin and is designed for intravenous injection (see: "Correction of homeostasis in oncology patients by laprot preparation", Russian Oncology Journal, Meditsina Publishers, 1996, issue #2). Reasons that interfere with achieving the herein mentioned healing effect include limitations on the applied medical forms.

The preparation with the same function, which is closest to the claimed invention in a number of aspects, is the preparation for curing local complications originating from the application of conservative antineoplastic curing in the orofaryngeal zone (patent of Russian Federation No. 2099065, published 12/20/97, Bulletin No. 35), and is taken as the prototype. The known preparation is produced in the form of gelatin boluses that are comprised of lactoferrin of human milk in the amount of 6 mg of lactoferrin per bolus. Reasons that interfere with achieving the herein mentioned healing effect when using the known preparation, which is taken as a prototype, include: particular cases of the applied medical forms; limitations on the methods of

introducing the drug into the organism and limitations on indications for administering the preparation.

There exists a known method of curing and preventing infections, inflammations and/or neoplasm's using lactoferrin and/or lactoferricine: a pharmaceutical composition comprised of an effective amount of lactoferrin and/or lactoferricine in the form of hydrolizate (WO 98/06425) is orally injected. Reasons that interfere with achieving the herein mentioned healing effect when using the known preparation include: lack of information on the ingredients of different medical forms; the conditions of applying cow lactoferrin to the curing process, whereas it is known that bovine lactoferrin is immunogenic to humans, and therefore its application in the forms of intravenous, intracavitary, subcutaneous or intramuscular injections is impossible, as it may cause allergic shock even when administered in small amounts.

The method with the same function, which is closest to the claimed invention in a number of aspects is therapeutic administration of lactoferrin for preventing or curing infective diseases that are caused by gram-positive pathogenic bacteria. According to the known method, lactoferrin is used as a liquid preparation or a solid-state preparation, which is immobilized or absorbed by an inert base (EP 0753308 A2). This is taken as a prototype. Reasons that interfere with achieving the herein mentioned healing effect when using the known preparation, include limitations on the field of administration, as it cures only those infective diseases which are caused by a concrete type of pathogenic bacteria (gram-positive), the local type of impact and the impossibility of intravenous injections.

Disclosure of the Invention

The claimed group of inventions is aimed at one task – developing a moderate-cost preparations or medications that shows antibacterial, antioxidant, detoxicating, anti-inflammatory, immunomodulating and anticarcinogenic effects; that are applicable locally and throughout the whole organism; and also the development of concrete methods of applying medical forms for preventing and/or curing a set of diseases and pathologic conditions. Pharmaceutical and clinical applications of the claimed preparation and the methods of its administration make attainable several technical, medical and economical results: the preparation is biologically compatible with the human organism and shows a high therapeutic effect; the preparation is compatible with any pharmaceutically appropriate bases, such as dissolvents, ointments, gel-forming substances and fillers; the preparation can be used for preparing medications for curing diseases of different

localizations; based on the preparation, medications with any needed concentrations can be prepared; the preparation is conveniently stored and transported; medications based on the preparation may be introduced into the organism in any known way (orally, intravenously, intracavitarily, intravesically; in the form of eye drops, inhalations, ointments etc.); clinical administration of medications that are based on the preparation makes possible local usage, as well as usage throughout the whole organism; and the preparation is moderate-cost, therefore its usage in the curing practice is economically feasible.

When using the preparation which is part of the invention, the listed technical, medical and economical results are achieved on account of the fact that the claimed preparation is comprised of human lactoferrin as the active ingredient and pharmaceutically appropriate additives, as well as what comprises the known preparation that is used for curing local complications of conservative antineoplastic curing in the orofaryngeal zone. The distinguishing features of the claimed preparation are in its ingredients (human lactoferrin 10.0%-90.0%, pharmaceutically appropriate additives 10.0%-90.0%) and in the fact that it is aimed at preparing medications comprised of the preparation and pharmaceutically appropriate additives, which are applied intravenously, intracavitarily, intravesically, orally, intranasally, or in the form of eye drops, ointments, boluses for oral application, pills for oral application, or in the form of suppositories for rectal and intravaginal application.

In regard to that, concrete medications have the following ingredient proportions:

a solution for intravenous injections with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01-0.025%; a solution for intracavitary or intravesical injections with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.05-0.3%; a solution for oral introduction with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01-0.4%; a solution for treating wound surfaces with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.1-0.3%; a solution for intranasal administration or in the form of eye drops with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.075-0.3%; an ointment with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2-1.0%; boluses for oral administration with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2-1.0%; suppositories for rectal or intravaginal application with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2-1.0%; and pills with the concentration of the primary active ingredient equal to 1-5%.

When using the method which is part of the invention, the listed technical, medical and economical results are achieved on account of the fact that the claimed method, as well as the

known method of preventing or curing inflammatory and infective diseases, toxic conditions, uses a pharmaceutical composition comprised of lactoferrin. The distinguishing feature of the claimed method is in the fact that to prevent and/or cure diseases, a preparation is used that is comprised of human lactoferrin as the primary active ingredient, and/or medical forms based therein, in the capacity of antibacterial, and/or antioxidant, and/or anti-inflammatory, and/or detoxicating, and/or immunomodulating, and/or anticarcinogenic treatments.

In the curing process, medications containing the preparation are introduced into the organism in the following concentrations and amounts: for preventing and/or curing toxicoses of different etiologies, infections and inflammations, intravenous injection of the preparation is used, with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01-0.025% in the amount of 40-60 mg, 1-2 times a day during a period of 3-10 days; for preventing and/or curing infections and inflammations in hollow organs, intracavitary or intravesical injection of the solution is used, with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.05-0.3% in the amount of 50-100 mL (depending on the dimension of the cavity), 1-2 times a day during a period of 5-30 days; for detersing wounds, pus cavities and for accelerating granulation, a solution is used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.1-0.3% 2-3 times a day with an exposition of 1-4 hrs. during a period of 3-15 days; for preventing and/or curing rhinitis, conjunctivitis of different etiologies, a solution is used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.075-0.3% in the form of nasal drops, 5-6 times a day, in the amount of 3-5 drops per nostril; or in the form of eye drops, 3-4 times a day, in the amount of 1-2 drops per eye during a period of 3-7 days; for preventing and/or curing toxic conditions, infections and/or inflammations in organs of the gastrointestinal tract, an oral solution is used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01-0.4% in the amount of 40-60 mg 1-3 times a day (2 hrs. after meals), during a period of 3-15 days; for preventing the formation of malignant lesions, an oral solution is used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01-0.4% in the amount of 40-60 mg once a day (2 hrs. after a meal) during a period of 30 days (this preventative course should be taken 2-3 times a year); for preventing and/or curing infections and/or inflammations in the stomach and intestines, pills are used with the concentration of the primary active ingredient equal to 1-5% in the amount of 40-60 mg 2-3 times a day (2hrs. after meals) during a period of 3-15 days; for preventing the formation of malignant lesions, pills are used with the concentration of the primary active ingredient equal to 1-5% in the amount of 40-60 mg once a day (2hrs. after a meal) during a period of 30 days (this preventative course should be taken 2-3 times a year); for preventing and/or curing infections and/or inflammations in the mouth and/or in the esophagus, slow-dissolving boluses for the

mouth are used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2-1.0% in the amount of 6-30 mg per time; for preventing and/or curing infections and/or diseases of the skin and mucous membranes, ointments are used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2-1.0%; for preventing and/or curing infections and/or inflammations in the rectum and/or in the cervical canal, rectal and/or intravaginal (respectively) suppositories are used with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2-1.0%, in the amount of 2-10 mg 5-6 times a day.

The core of the invention is as follows: The claimed preparation is comprised of human lactoferrin as the primary active substance – lactoferrin is known for its antibacterial, antioxidant, detoxicating, anti-inflammatory and immunomodulating effects. Human lactoferrin can be released from human milk or other human biomaterials, and it can also be produced using the methods of genetic engineering or transgenic production. The main essential distinguishing feature of the claimed preparation – in comparison with all formerly known medications comprised of lactoferrin – is that the claimed preparation is highly concentrated in the form of powder, which is compatible with any pharmaceutically appropriate base. A high level of clearance of lactoferrin in the preparation as well as the optimally specified proportions of the amounts of the active ingredient and of the pharmaceutically appropriate additives provides reliability and safety of the preparation when used in the curing process. The claimed limits of concentration of lactoferrin in the preparation enable the preservation of its original state, allowing maximum physiological activity. The preparation is the basic substance for producing the heretofore listed medications. The amount of lactoferrin on different pharmaceutically appropriate bases is strictly determined for each medical form, depending on the necessity to save glycoprotein in the physiologically active state, as well as on the practicability of including specific amounts of this physiologically active substance in the medical form. Based on experimental and clinic data, there is knowledge that there exist marginal amounts of human lactoferrin (amounts per dose, as well as amounts per course), of which the decrease may result in non-efficiency, whereas the increase may cause serious side effects. The optimal amounts of lactoferrin are specified in the claimed usage method. Claimed are also the amounts-per-course of the medications produced on the base of the preparation containing human lactoferrin, that are practicable in different pathological conditions. Depending on the kind of disease and the method of introducing the medication, these amounts vary but are still limited by specific marginal values.

Industrial Usage

The claimed preparation, as well as the medications based on the preparation, has been clinically tested. The following examples of clinical usage of the preparation show its high curing efficiency.

1. Intravenous injection.

Patient K. Diagnosis: stomach cancer and the condition after stomach subtotal resection and intracavitary injection of 5-fluorouracil in the form of microspheres. Concomitant diseases: felcalculus disease, aorta aneurism. In the post-operational period, toxic hepatitis appeared in the patient. After administering 3 intravenous injections of the preparation (amount-per-dose 50 mg, amount-per-course 150 mg), the following was observed: decrease of the level of total and direct bilirubin in blood serum from 108/86 micromoles/L down to 8.55/4.1 micromoles/L. Toxic hepatitis reduced.

Patient P. Diagnosis: multifocal synchronous cancer; central cancer T2NxMO of the lower inferior lobe of left lung of the left lung, cancer T2NxMO of the middle fraction (out of three) of the esophagus. The preparation was introduced intravenously before the radial curing course. After administering three intravenous injections (amount-per-dose 50 mg, amount-per-course 150 mg) decrease of cancer toxicosis symptoms was subjectively noticed, as well as decrease of weakness and the appearance of appetite. The ensuing radial curing (based on the scheme of dynamic fractioning of the amount of total focal dose of 32 Gy) did not have radial reactions.

Patient L. Diagnosis: 3rd stage colon cancer. Post-surgical condition. In the post-operational period, dung peritonitis, sepsis and polyorganic inefficiency were observed. The patient had been subject to antibacterial and anti-inflammatory therapies without showing any positive dynamics. Adding intravenous injections (amount-per-dose 50 mg, amount-per-course 150 mg) of the preparation to the traditional methods of therapy and ablation of the abdomen with the use of the preparation showed positive dynamics along with normalization of biochemical and morphologic parameters of blood. Pus-septic processes cut short because of the curing.

2. Intracavitary injection of the preparation.

Patient D. Diagnosis: 3rd stage lung cancer, post-surgical condition. In the post-operational period, pleura empyema and fistula arose. Microbiologic analysis of the liquid from pleural cavity gave the following results: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*. The preparation was injected intrapleurally in the amount of 25 mg per dose every other day during a period of 40 days. On the 40th day, disappearance of the pathogenic flora from the liquid of the pleural cavity was observed.

Patient H. Diagnosis: 2nd stage urinary vesicle cancer T2NOMO. The condition after urinary vesicle resection and radial therapy. Lancing pyelonephritis, cystitis. Intravesical injection of the preparation in the amount of 25 mg per dose daily during the period of 10 days led to cutting short pyelonephritis and cystitis.

3. An ointment containing the preparation.

Patient K. Diagnosis: 2nd "b" stage right lacteal gland cancer T1N1MO. The condition after combined treatment, including surgical and radial therapies in 1998. In 1999, metastatic lesion of bone tissue of bone marrow was diagnosed. The condition during the application of the 4th course of cytostatic polichemotherapy: navelbin, 5-fluorouracil. Along with the applied chemotherapy, phlebitis formed with pain on the left arm. For 5 days, the patient was subject to applications of troxevasin ointment, and the pain with skin hyperemia along the vein, remained. On the 6th day, an ointment containing the preparation was prescribed. Hyperemia along the vein vanished, and the pain disappeared.

Patient R. Diagnosis: 3rd stage cervix uteri stump cancer T3N4MO.

In the process of chemoradial curing: 5-fluorouracil, platidium, distant and intracavitary radial therapy – frank confluent epithelitis on the mucous membrane of the cervix uteri stump formed in the patient. When using an ointment that contained the preparation to treat cervix uteri stump, a decrease in the number of occurrences of epithelitis was observed. The specific curing was applied continuously and was completed. After the treatment course, residual effects of unsound epithelitis were observed on the mucous membrane of the cervix uteri stump.

4. Gelatin boluses containing the preparation.

Patient B. Diagnosis: 2nd stage lymphosarcoma of peripheral lymph nodes. When applying cytostatic polychemotherapy course: endoxane, vincristine, etoposide – a small area of necrotic epithelitis was observed on patient's mucous membranes of the mouth. On the 2nd day after administration of gelatin boluses containing the preparation, decrease of the ulcerated area was observed; epithelization started in 3 days.

Patient P. Diagnosis: 4th stage mouth mucous membranes cancer. When applying the first half of chemoradial treatment: 5-fluorouracil, cisplatin, radial therapy with total focal dose of 22 Gy – confluent epithelitis of mouth mucous membranes formed in the patient; this fact required interruption of the specific treatment and applying symptomatic therapy. When using gelatin boluses containing the preparation, the confluent epithelitis was reduced on the 7th day. Radial therapy was continued and completely finished, as planned. When applying the 2nd half of chemoradial therapy, gelatin boluses containing the preparation were administered preventatively from the moment when specific treatment started. Even though at the moment when the treatment started, there were some signs of localized epithelitis on mouth mucous membranes, the treatment was applied continuously and as planned. After the treatment had finished: mouth mucous membranes hyperemia.

5. Oral administration of a solution containing the preparation.

Patient Z. Diagnosis: 3rd stage cervix uteri cancer T₃N_xM₀. When using complex radial therapy (distant and intracavitary therapies), occurrences of enterocolitis developed in the patient. Oral administration of a solution containing the preparation with the amount-per-dose equal to 50 mg (lactoferrin) during a period of 7 days, helped to cut short enterocolitis. Full course of radial therapy was applied continually.

Patient K. Diagnosis: 4th stage stomach cancer T₄M₁M₀, post-surgical condition. When applying the first half of distant radial therapy (up to total focal dose of 30 Gy), occurrences of dyspepsia, nausea and pains in the epigastria area were observed in the patient. Oral administration of a solution containing the preparation, with the amount-per-dose equal to 50 mg during a period of 7 days cut short dyspepsia and reduced the pain. A full course of radial therapy was continually administered. When applying the 2nd half of distant radial therapy (up to total focal dose of 50 Gy), a solution containing the preparation was administered preventatively, with the amount-per-dose equal to 50 mg during a period of 5 days. The specific treatment did not arouse any reactions.

6. Rectal suppositories containing the preparation.

Patient E. Diagnosis: 3rd stage cervix uteri cancer. When applying complex radial therapy (distant and intracavitary therapies), occurrences of rectitis were observed in the patient. Applying rectal suppositories containing the preparation led to reducing the rectitis on the 3rd day. A full course of radial therapy was administered continually.

7. Eye drops and intranasal drops containing the preparation.

Patient Y. Diagnosis: conjunctivitis: "heavy" eyelids, uncontrollable tears, photophobia, hyperemia and loosened mucous membrane. Applying eye drops containing the preparation led to reducing the conjunctivitis on the 2nd day.

Patient F. Diagnosis: double-sided lancing inflammation of accessory antria of the nose. The patient reported the feeling of pressure in nose antria area, headache, and weak pus-mucous leakage from nose antria. Intranasal application of a solution containing the preparation helped increase the pus leakage and clear nose antria on the 7th day.

Thus, the claimed group of inventions corresponds with the requirement of an invention's unity, since the group of inventions of different kinds forms a single inventory idea, wherein one of each of the claimed inventions of the group is an antibacterial, antioxidant, detoxicating, immunomodulating and anticarcinogenic preparation containing human lactoferrin in the capacity of the primary active ingredient and pharmaceutically appropriate additives; this preparation is aimed at producing medications, and/or medications containing the preparation and pharmaceutically appropriate bases are aimed at realization of the other invention of the group – the method of preventing and/or curing diseases with the use of the preparation containing human lactoferrin as the primary active substance, in the capacity of antibacterial, and/or antioxidant, and/or anti-inflammatory, and/or detoxicating, and/or immunomodulating, and/or anticarcinogenic medications.

The claimed group of inventions corresponds with the requirement of patentability, assessed using the criteria of novelty, inventory level and industrial usability. The claimed group of inventions has a set of advantages in comparison with lactoferrin-based preparations and methods of their application that are used presently. Namely, the preparation is biologically

compatible with the human organism and has a high therapeutic efficiency; the preparation is compatible with any pharmaceutically appropriate bases: dissolvents, ointments, and gel-forming substances; the preparation can be used for preparing medications aimed at curing diseases of different localizations; based on the preparation, medications of any concentration level can be prepared; the preparation is easily stored and transported; medications prepared on the base of the preparation can be introduced into the organism using any of the known methods: orally, intravenously, intracavitarily, intravesically; and in the form of eye drops, inhalations, ointments etc.; clinical application of medications prepared on the base of the preparation enable local curing effects as well as curing effects throughout the whole organism; medications based on the preparation containing lactoferrin can be produced under the conditions of any pharmacy or hospital; the preparation is moderate-cost; and its clinical use is economically feasible.

CLAIMS

1. Antibacterial, antioxidant, detoxifying, immunomodulating, and anticarcinogenic preparation containing human lactoferrin as the primary active ingredient and pharmaceutically appropriate additives, *distinguished by* the following proportions of the abovementioned constituents (in wt. %):

Human lactoferrin	10.0 – 90.0
Pharmaceutically acceptable additives	Balance
2. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced as a solution for intravenous injections, with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01 – 0.025%.
3. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced as a solution for intracavitary or intravesical injections with the concentration of the primary active substance equal 0.05 – 0.3%.
4. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced as a solution for oral application with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01 – 0.4%.
5. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced as a solution for treating wound surfaces, with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.1 – 0.3%.
6. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced as a solution for intranasal application or in the form of eye drops with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.075 – 0.3%.
7. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced in the form of an ointment with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2 – 1.0%.
8. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced in the form of boluses for oral application with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2 – 1.0%.
9. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced in the form of suppositories for rectal or intravaginal application with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.2 – 1.0%.
10. A medication per Claim 1, *distinguished by* the fact that it is produced in the form of pills with the concentration of the primary active ingredient equal to 1 – 5%.

11. A method of preventing and curing diseases using a lactoferrin-containing pharmaceutical composition, *distinguished by* the use of the preparation of Claim 1 for preventing and/or curing diseases and/or toxic conditions.
12. A method per Claim 11, *distinguished by* intravenous injection of solution with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01 – 0.025%, in the amount of 40-60 mg 1-2 times per day during a period of 3-10 days for preventing and/or curing toxicoses of various etiology, infections, and inflammations.
13. A method per Claim 11, *distinguished by* intracavitary or intravesical injections of, depending upon the dimension of the cavity, 50-100 ml of solution with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.05 – 0.3%, 1-3 times per day during a period of 5-30 days for preventing and/or curing infections and inflammations in hollow organs.
14. A method per Claim 11, *distinguished by* application of solution with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.1 – 0.3% 2-3 times per day with exposure time of 1-4 hrs. during a period of 3-15 days, for deterring wounds, pus cavities and for accelerating granulation.
15. A method per Claim 11, *distinguished by* the use of solution with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.075 – 0.3% in the form of nasal drops, in the amount of 3-5 drops per nostril 5-6 times per day; or in the form of eye drops, in the amount of 1-2 drops per eye 3-4 times per day during a period of 3-7 days for preventing and/or curing of rhinitis and conjunctivitis of various etiologies.
16. A method per Claim 11, *distinguished by* oral administration of solution with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01 – 0.4% in the amount of 40-60 mg 1-3 times per day (2 hrs. after meals) during a period of 3-15 days for preventing and/or curing toxic conditions and/or infections and/or inflammations of the gastrointestinal tract.
17. A method per Claim 11, *distinguished by* oral administration of pills with the concentration of the primary active ingredient equal to 1-5% in the amount of 40-60 mg of the main active substance per time /Translator's Note: Phrase repeated in original document / [1-5% in 40-60 mg single doses of main ingredient], 2-3 times per day, 2 hrs. after meals, during a period of 3-15 days for preventing and/or curing infections and/or inflammations in the stomach or the intestines.
18. A method per Claim 11, *distinguished by* oral administration of solution with the concentration of the primary active ingredient equal to 0.01 – 0.4%, in the amount of 40-60 mg once a day (2 hrs. after a meal) during a period of 30 days for preventing the

development of malignant growths; this preventative course should be repeated 2-3 times per year.

19. A method per Claim 11, *distinguished by* oral administration of pills with the concentration of the primary active ingredient equal to 1-5%, in the amount of 40-60 mg once a day (2 hrs. after a meal) during a period of 30 days for preventing the development of malignant growths; this preventative course should be repeated 2-3 times per year.
20. A method per Claim 11, *distinguished by* oral administration of the preparation in the form of boluses containing 0.2 – 1.0% of the primary active ingredient and designed for slow dissolution in the mouth, in the amounts of 6-30 mg of the primary substance per time, for preventing and/or curing infections and/or inflammations in the mouth or the esophagus.
21. A method per Claim 11, *distinguished by* application of the preparation in the form of an ointment containing 0.2 – 1.0% of the primary active ingredient, for preventing and/or curing infections and/or inflammations in the skin and mucous membranes.

**(12) INTERNATIONAL APPLICATION
PUBLISHED IN ACCORDANCE WITH PATENT COOPERATION TREATY (PCT)**

(19) WORLD INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION
International Bureau

(43) Date of international publication:
January 17, 2002 (01.17.2002)

(10) International publication number:
WO 02/03910 A3

(51) International patent classification:
A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20, A61P 31/04, 35/00,
37/02

(21) International application number:
PCT/RU01/00276

(22) Date of international application: July 9, 2001
(07.09.2001)

(25) Language of application: Russian

(26) Language of publication: Russian

(30) Priority Information: 2000118424 July 13, 2000
(07.13.2000) RU

(71) Applicant and

(72) Inventor: YAKUBOVSKAYA, Raisa Ivanovna,
6 Tretiya Frunzenskaya St., Apt. 198, 119270
Moscow (RU)

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOYKO,
Anna Vladimirovna, 2/1 Kibachichka St., Apt.297,
129164, Moscow (RU); NEMTSOVA, Elena
Romanovna, 50 Marshalla Jukova Ave., Apt.27,
123448 Moscow (RU); OSIPOVA, Nadezhda
Anatolievna, 119 Vernadskogo Ave., Apt.151,
117571 Moscow (RU); SERGEEVA Tatiana
Vladimirovna, 41 Festivalnaya St., Apt. 107, 125195

Moscow (RU); CHISSOV, Valery Ivanovich, 61/2
Svobody St., Apt.252, 123364 Moscow (RU).

(74) Agent: ANDRUTSHAK, Galina Nikolaevna,
CLOSE JOINT STOCK COMPANY "PATENT
ATTORNEY"; 53 Aviamotornaya St., 111250
Moscow (RU)

(81) Mentioned states (national) AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(84) Mentioned states (regional): APIRO patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published with international search report.

For two-lettered codes, language codes and other
abbreviations, see "to codes and abbreviations"
published at the beginning of each periodical issue of
PCT bulletin.

(54) Title: ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND ANTICANCEROGENIC
PREPARATION AND METHOD FOR USING SAID PREPARATION

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular an antibacterial, antioxidant, detoxicating,
immunomodulating and anticarcinogenic preparation. The inventive preparation comprises human lactoferrin as an
active agent and pharmaceutically acceptable additives used for production of medicaments, and/or medicaments
containing the preparation and pharmaceutically acceptable additives, i.e.: a liquid for intravenous injection, a liquid
for intracavitary or intravesical injection, liquid for oral injection, a liquid for treating a wound surface, a liquid for
intranasal application or in the form of eye drops, an ointment, bolus for oral application, a suppository for rectal
and intravaginal application and pills. The inventive method can be used for preventing and curing diseases with the
aid of the preparation containing the human lactoferrin. The invention makes it possible to develop a preparation and
a medicament based thereon for a moderate cost.

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



В ПОИСКЕ ПО ВОПРОСАМ И ПОИСКЕ ПО ВОПРОСАМ ВОПРОСОВ ПО

(43) Дата международной публикации:
17 января 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Номер международной публикации:
WO 02/03910 A2

- (51) Международная патентная классификация¹:
A61K
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU01/00276
- (22) Дата международной подачи:
9 июля 2001 (09.07.2001)
- (25) Язык подачи: русский
- (26) Язык публикации: русский
- (30) Данные о приоритете:
2000118424 13 июля 2000 (13.07.2000) RU
- (71) Заявитель и
(72) Изобретатель: ЯКУБОВСКАЯ Раиса Ивановна
[RU/RU]; 119270 Москва, ул. 3-я Фрунзенская, д. 6,
кв. 198 (RU) [YAKUBOVSKAYA, Raisa Ivanovna,
Moscow (RU)].
- (72) Изобретатели; и
(75) Изобретатели/Заявители (только для (US): БОЙКО
Анна Владимировна [RU/RU]; 129164 Москва, ул.
Кибальчича, д. 2, корп. 1, кв. 297 (RU) [BOYKO,
Anna Vladimirovna, Moscow (RU)]. НЕМЦОВА
Елена Романовна [RU/RU]; 123448 Москва,
проспект маршала Жукова, д. 50, кв. 27 (RU)
[NEMTSOVA, Elena Romanovna, Moscow (RU)].
ОСИПОВА Надежда Анатольевна [RU/RU];
117571 Москва, проспект Вернадского, д. 119, кв.
151 (RU) [OSIPOVA, Nadezhda Anatolevna, Mos-
cow (RU)]. СЕРГЕЕВА Татьяна Владимировна
[RU/RU]; 125195 Москва, ул. Фестивальная, д. 41,
кв. 107 (RU) [SERGEEVA, Tatyana Vladimirovna,

Moscow (RU)]. ЧИССОВ Валерий Иванович
[RU/RU]; 123364 Москва, ул. Савоьдов, д. 61,
корп. 2, кв. 252 (RU) [CHISSOV, Valery Iva-
novich, Moscow (RU)].

(74) Агент: АНДРУШАК Галина Николаевна, ЗА-
КРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ПА-
ТЕНТНЫЙ ПОВЕРЕННЫЙ»; 111250 Москва, ул.
Авиамоторная, д. 53 [JOINT STOCK COMPANY
"PATENT ATTORNEY", Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN,
CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM,
HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
NO, NZ, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-
тент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), патент OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Опубликован

Без отчёта о международном поиске и с повтор-
ной публикацией по получению отчёта.

В отношении двуязычных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бю-
летеня PCT.

(54) Title: ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND ANTICANCEROGENIC PREPARATION AND METHOD FOR USING SAID PREPARATION

(54) Название изобретения: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular an antibacterial, antioxidant, detoxicating, immunomodulating and anticarcinogenic preparation. The inventive preparation comprises human lactoperrin as an active agent and pharmaceutically acceptable additives used for production of medicaments, and/or medicaments containing the preparation and pharmaceutically acceptable additives, i.e.: a liquid for intravenous injection, a liquid for intracavitary or intravesical injection, a liquid for peroral injection, a liquid for treating a wound surface, a liquid for intranasal application or in the form of eye drops, an ointment, bolus for peroral application, a suppository for rectal and intravaginal application and pills. The inventive method can be used for preventing and curing diseases with the aid of the preparation containing the human lactoferrin. The invention makes it possible to develop a preparation and a medicament based thereon for a moderate cost.

[Продолжение на след. странице]

Изобретение заключается в том, что препарат содержит человеческий лактоферрин в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемые добавки, предназначенный для изготовления лекарственных средств, и/или лекарственных средства, содержащие препарат и фармацевтически приемлемые носители: раствор для внутривенного введения, раствор для внутримышечного или внутримедуллярного введения, раствор для перорального введения, раствор для обработки раневых поверхностей, раствор для интраназального применения или в форме глазных капель, мазь, болусы для перорального применения, суппозитории для ректального или интравлагинального применения, таблетки. Способ профилактики и/или лечения заболеваний с использованием препарата, содержащего лактоферрин человека. Изобретение обеспечивает создание доступного по стоимости препарата и лекарственных средств на его основе.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ, АНТИОКСИДАНТНЫЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

5

Область техники

Группа изобретений относится к лекарственным препаратам, содержащим полипептиды, а именно лактоферрин человека, и способам их применения.

Предшествующий уровень техники

Известна фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики 10 воспалительных заболеваний в ротовой полости, в частности афтозного стоматита, вызванного хроническим введением противоопухолевых препаратов, включающая белок, принадлежащий к классу трансферринов/лактоферринов и фармацевтически подходящий носитель (EP 0730868 A1). К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта при использовании известной 15 фармацевтической композиции, относится ограничение по ассортименту лекарственных форм и способам введения препарата в организм.

Известен также антиоксидантный препарат, включающий лактоферрин и предназначенный для внутривенного введения (Коррекция гомеостаза у онкологических больных препаратом лапрот, "Российский онкологический журнал", 20 изд. "Медицина", N 2, 1996 г.). К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта, относится ограничение по применяемым 20 лекарственным формам.

Наиболее близким препаратом того же назначения к заявляемому изобретению по совокупности признаков является препарат для лечения местных осложнений 25 консервативного противоопухолевого лечения в орофарингеальной зоне (патент РФ №2099065, publ. 20.12.97, Бюл. №35), принят за прототип. Известный препарат выполнен в форме желатиновых болусов, содержащих лактоферрин женского молока в количестве 6 мг лактоферрина на болос. К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта при использовании известного

2

препарата, принятого за прототип, относятся:

- частный случай используемой лекарственной формы;
- ограничения по способам введения препарата в организм;
- ограничения по показаниям к применению препарата.

- 5 Известен способ лечения и профилактики инфекций, воспалений и/или опухолей при помощи лактоферрина и/или лактоферрицина, заключающийся в пероральном введении фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество лактоферрина и/или лактоферрицина в форме гидролизата (WO 98/06425). К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного
- 10 эффекта при использовании известного препарата, относятся:

- отсутствие данных о конкретном составе различных лекарственных форм;
 - условия использования в лечебном процессе лактоферрина коровы, в то время, как известно, что лактоферрин коровы является иммуногенным для человека, и его внутривенное, внутриполостное, подкожное, внутримышечное применение
- 15 невозможно, так как даже в низких дозах оно может вызвать аллергический шок.

- Наиболее близким способом того же назначения к заявляемому изобретению по совокупности признаков является терапевтическое применение лактоферрина для профилактики или лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными патогенными бактериями. В соответствии с известным
- 20 способом лактоферрин применяют в форме жидкого препарата, твердого препарата, иммобилизованным или адсорбированным на инертном носителе (EP 0753308 A2), принят за прототип. К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта при использовании известного препарата, относятся ограниченность области применения лечением инфекционных заболеваний,
- 25 вызванных определенным видом патогенных микроорганизмов (грамположительных), локальный способ воздействия и невозможность использования для внутривенного введения в организм.

Раскрытие изобретения

- Заявляемая группа изобретений направлена на решение единой задачи -
- 30 создания доступного по стоимости препарата и лекарственных средств на его основе, обладающих антибактериальным, антиоксидантным, детоксицирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиканцерогенным действием, пригодных как для локального применения, так и для воздействия на организм в

целом, а также конкретных способов применения лекарственных форм для профилактики и/или лечения целого ряда заболеваний и патологических состояний. Использование в фармацевтической и клинической практике заявляемого препарата и способов его применения позволяет достичь нескольких 5 технических, лечебных и экономических результатов:

препарат биосовместим с организмом человека и терапевтически высокоэффективен;

препарат совместим с любыми фармацевтически пригодными носителями; растворителями, мазями, желеобразующими веществами, наполнителями;

10 препарат пригоден для изготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний различной локализации;

на основе препарата могут быть изготовлены лекарственные средства любой требуемой концентрации;

препарат удобен в хранении и транспортировке;

15 лекарственные средства, изготовленные на основе препарата, могут быть введены в организм практически любым из известных способов: перорально, внутривенно, внутримышечно, внутримышечно, внутримышечно, в виде глазных капель, ингаляций, мазей и др.;

использование в клинической практике лекарственных средств, изготовленных

20 на основе препарата, позволяет осуществлять как локальное воздействие, так и на организм в целом;

препарат доступен по цене, его применение в лечебной практике экономически оправдано.

Указанные единые технические, лечебные и экономические результаты при 25 осуществлении группы изобретений по объекту препарат достигаются за счет того, что так же, как известный препарат для лечения местных осложнений консервативного противоопухолевого лечения в орофарингеальной зоне, заявляемый препарат содержит лактоферрин человека в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемые добавки. Особенность заявляемого 30 препарата заключается в том, что он имеет состав: лактоферрин человека 10,0% - 90,0%, фармацевтически приемлемые добавки - остальное, и предназначен для изготовления лекарственных средств, содержащих препарат и фармацевтически приемлемые носители, для внутривенного, или внутримышечного, или внутримышечного, или перорального введения, или для интраназального

применения, или в форме глазных капель, или в форме мази, или в форме болюсов для перорального применения, или в форме таблеток для перорального применения, или в форме суппозитория для ректального или интравагинального применения.

- 5 При этом конкретные лекарственные средства имеют следующий состав:
- раствор для внутривенного введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%;
 - раствор для внутримышечного или внутривенного введения с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3%;
 - 10 раствор для перорального введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%;
 - раствор для обработки раневых поверхностей с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3%;
 - раствор для интраназального применения или в форме глазных капель с
 - 15 концентрацией основного действующего вещества 0,075 - 0,3%;
 - мазь с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;
 - болюсы для перорального применения с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;
 - суппозитории для ректального или интравагинального применения с
 - 20 концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;
 - таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%.

- Указанные единые технические, лечебные и экономические результаты при осуществлении группы изобретений по объекту способ применения достигаются за счет того, что заявляемый способ так же, как известный способ профилактики или
- 25 лечения воспалительных и инфекционных заболеваний, токсических состояний, осуществляют при помощи фармацевтической композиции, содержащей лактоферрин. Особенность заявляемого способа заключается в том, что для профилактики и/или лечения заболеваний используют препарат, содержащий лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества, и/или
- 30 лекарственные формы, изготовленные на основе препарата, в качестве антибактериальных и/или антиоксидантных, и/или противовоспалительных, и/или детоксицирующих, и/или иммуномодулирующих, и/или антиканцерогенных средств.

Для осуществления лечебного процесса лекарственные средства, содержащие

препарат, вводят в организм в следующих концентрациях и дозах:

для профилактики и/или лечения токсикозов различной этиологии, инфекций, воспалений применяют внутривенное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%, в разовой дозе 40 - 60 мг, 1 - 2 раза в день в течение 3 - 10 дней;

для профилактики и/или лечения инфекций, воспалений в полых органах применяют внутрисполостное или интратрубырное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3% в количестве 50 - 100 мл, в зависимости от объема полости, 1 - 3 раза в день в течение 5 - 30 дней;

10 для очищения ран, гнойных полостей и ускорения грануляции применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3%, 2 - 3 раза в день при экспозиции 1 - 4 часа в течение 3 - 15 дней;

для профилактики и/или лечения ринитов и конъюнктивитов различной этиологии применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 15 0,075 - 0,3%, в виде капель в нос 5 - 6 раз в день по 3 - 5 капель в каждую ноздрю или в виде глазных капель 3 - 4 раза в день по 1 - 2 капли в каждый глаз, соответственно, в течение 3 - 7 дней;

для профилактики и/или лечения токсических состояний, инфекций и/или воспалений в органах желудочно-кишечного тракта применяют внутрь раствор с 20 концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 - 3 раза в день через 2 часа после еды в течение 3 - 15 дней;

для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 раз в день через 2 часа после еды в течение 30 дней; курс 25 профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в желудке и кишечнике применяют таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 2 - 3 раза в день через 2 часа после еды в течение 3 - 15 дней;

30 для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 1 раз в день через 2 часа после еды в течение 30 дней; курс профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в ротовой

полости и/или пищеводе применяют болусы, предназначенные для медленного рассасывания в ротовой полости, с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%, в разовой дозе 6 - 30 мг основного вещества;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений кожи и 5 слизистых применяют мази с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в прямой кишке и/или в цервикальном канале применяют суппозитории с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%, в разовой дозе 2 - 10 мг основного вещества 5 - 6 10 раз в день путем введения суппозитория в прямую кишку и/или интравагинально соответственно.

Сущность изобретения заключается в следующем. Заявляемый препарат содержит в качестве основного действующего вещества лактоферрин человека, известный своим антибактериальным, антиоксидантным, детоксицирующим, 15 противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Лактоферрин человека может быть выделен из женского молока и другого биологического материала человека, а также получен генно-инженерным или трансгенным способами. Основным существенным отличием заявляемого препарата от всех ранее известных лекарственных средств, содержащих лактоферрин, является то, что 20 он представляет собой концентрат в форме порошка, совместимый с любыми фармацевтически пригодными носителями. Высокая степень очистки лактоферрина, входящего в состав препарата, а также оптимально определенное соотношение активного вещества и фармацевтически приемлемых добавок обеспечивает надежность и безопасность его применения в лечебном процессе. Заявляемые 25 пределы концентрации лактоферрина в препарате позволяют сохранить лактоферрин в нативном состоянии, т.е. в состоянии максимальной физиологической активности. Препарат является исходным продуктом для приготовления перечисленных выше лекарственных средств. Количество лактоферрина в различных фармацевтически пригодных носителях строго 30 детерминировано в каждой лекарственной форме в зависимости от необходимости сохранения гликопротеида в физиологически активной форме, а также от целесообразности введения в лекарственную форму определенных количеств этого физиологически активного вещества. Из экспериментальных и клинических данных известно, что имеются предельные дозы лактоферрина человека (как разовые, так и

курсовые), ниже которых препараты на его основе не эффективны, а выше - могут вызывать серьезные побочные реакции. Оптимальные дозы введения лактоферрина определены в заявляемом способе применения. Заявлены также курсовые дозы лекарственных средств, изготовленных на основе препарата, содержащего 5 лактоферрин человека, которые целесообразно применять при различных патологических состояниях. В зависимости от заболевания и способа введения они варьируют, но в то же время имеют определенные пределы.

Промышленная применимость

Заявляемый препарат, а также лекарственные средства, изготовленные на его 10 основе, прошли клинические испытания. О высокой лечебной эффективности препарата свидетельствуют следующие клинические примеры его применения.

1. Внутривенное введение.

Больной К. Диагноз: рак желудка, состояние после субтотальной резекции желудка, внутрисполостного введения 5-фторурацила в микросферах.

15 Сопутствующие заболевания: желчекаменная болезнь, аневризма аорты. В послеоперационном периоде у больного развился токсический гепатит. После 3-кратного внутривенного введения препарата (разовая доза 50 мг, курсовая 150 мг) выявлено: снижение уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови 108/86 мкмоль/л \rightarrow 8,55/4,1 мкмоль/л. Токсический гепатит купирован.

20 Больной П. Диагноз: первично-множественный синхронный рак; центральный рак $\frac{1}{2}$ доли левого легкого T2NxMO, рак средней трети пищевода T2NxMO. Препарат вводили внутривенно перед курсом лучевого лечения. После 3-кратного введения (разовая доза 50 мг, курсовая 150 мг) субъективно отмечалось уменьшение проявлений ракового токсикоза, уменьшение слабости, появление аппетита.

25 Последующее лучевое лечение (по схеме динамического фракционирования дозы до СОД 32 Гр) без лучевых реакций.

Больной Л. Диагноз: рак толстой кишки III стадии. Состояние после хирургического лечения. В послеоперационном периоде каловый перитонит, сепсис, полиорганная недостаточность. Больному проводилась антибактериальная и 30 противовоспалительная терапия без положительной динамики. Дополнение традиционной терапии внутривенным введением препарата (разовая доза 50 мг, курсовая доза 150 мг) и промывание брюшной полости препаратом сопровождалось положительной динамикой, нормализацией биохимических и морфологических

показателей крови. Гнойно-септические процессы купированы в результате лечения.

2. Внутриполостное введение препарата.

Больной Д. Диагноз: рак легкого III стадии, состояние после хирургического лечения. В послеоперационном периоде эмпиема плевры, свищ. Микробиологический анализ жидкости из плевральной полости: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*. Препарат вводили внутривидеально в течение 40 дней через день в разовой дозе 25 мг. Отмечено исчезновение патогенной флоры в жидкости из плевральной полости на 40 день наблюдения.

10 Больной Х. Диагноз: рак мочевого пузыря II стадии T2N0M0. Состояние после резекции мочевого пузыря, лучевой терапии. Острый пиелонефрит, цистит. Внутривидеальное введение препарата в разовой дозе 25 мг ежедневно в течение 10 дней привело к купированию явлений пиелонефрита, цистита.

3. Мазь, содержащая препарат.

15 Больная К. Диагноз: рак правой молочной железы T1N1M0. Состояние после комбинированного лечения: хирургическое и лучевая терапия в 1998 г. В 1999 году диагностировано метастатическое поражение костной ткани, костного мозга. Состояние в процессе проведения 4 курса ПХТ: нагельбин, 5-фторурацил. На фоне проводимой химиотерапии у больной развился флебит с 20 болевым синдромом на левой руке. В течение 5 дней больной проводили аппликации с троксевазиновой мазью. Однако сохранялся болевой синдром с гиперемией кожи по ходу вены. На 6-ой день назначена мазь, содержащая препарат. Гиперемия по ходу вены исчезла. Болевой синдром купирован.

Больная Р. Диагноз: рак культи шейки матки III стадии: T3N4M0.

25 В процессе проведения химиолучевого лечения: 5-фторурацил, платинидин, дистанционная и внутривидеальная лучевая терапия, у больной развился выраженный сливной эпителиит на слизистой культи шейки матки. При применении мази, содержащей препарат для обработки культи шейки матки, отмечено уменьшение проявлений эпителиита. Специфическое лечение было 30 проведено без перерыва и завершено в полном объеме. По окончании лечения на слизистой культи шейки матки остаточные явления слабо выраженного эпителиита.

4. Желатиновые болусы, содержащие препарат.

Больная Б. Диагноз: лимфосаркома периферических лимфоузлов II стадии. При проведении курса ПХТ: эндоксан, винкристин, этопозид, у больной отмечено

возникновение небольшого участка некротического эпителиита на слизистой полости рта. При применении желатиновых болюсов, содержащих препарат, очищение изъязвленного участка на 2 день, начало эпителизации через 3 дня.

Больной П. Диагноз: рак слизистой полости рта IV стадии.

- 5 При проведении 1-ой половины химиолучевого лечения: 5-фторурацил, цисплатин, лучевая терапия СОД 22 Гр, у больного развился сливной эпителиит слизистой полости рта, что потребовало прекращения специфического лечения и проведения симптоматической терапии. При применении желатиновых болюсов, содержащих препарат, купирование сливного эпителиита на 7 день. Лучевая
- 10 терапия продолжена и завершена в запланированном объеме. При проведении 2-ой половины химиолучевого лечения желатиновые болюсы, содержащие препарат, применяли профилактически с начала проведения специфического лечения. Несмотря на имеющиеся к моменту начала лечения признаки островкового эпителиита на слизистой полости рта, лечение проведено без перерывов в
- 15 запланированном объеме. По окончании лечения: гиперемия слизистой полости рта.

5. Пероральный прием раствора, содержащего препарат.

- Больная З. Диагноз: рак шейки матки III стадии $T_3N_0M_0$. При проведении сочетанного лучевого (дистанционного и интратрилового) лечения у больной развились явления энтероколита. Пероральный прием раствора, содержащего
- 20 препарат, в разовой дозе 50 мг (по лактоферрину) в течение 7 дней способствовал купированию энтероколита. Лучевая терапия без перерыва в полном объеме.

- Больная К. Диагноз: рак желудка IV стадии $T_4M_1M_0$, состояние после хирургического лечения. При проведении 1-й половины дистанционной лучевой терапии до СОД 30 Гр у больной отмечены явления диспепсии, тошноты, боли в
- 25 области эпигастрия. Пероральный прием раствора, содержащего препарат, в разовой дозе 50 мг в течение 7 дней купировал диспепсию, уменьшил болевой синдром. Лучевая терапия без перерывов завершена в полном объеме. При проведении 2-ой половины дистанционной лучевой терапии до СОД 50 Гр раствор, содержащий препарат, применяли профилактически в разовой дозе 50 мг в течение 5 дней.
- 30 Специфическое лечение без реакций.

6. Ректальные суппозитории, содержащие препарат.

- Больная Е. Диагноз: рак шейки матки III стадии. При проведении сочетанной (дистанционной и интратрилольной) лучевой терапии у больной отмечены явления ректита. Применение ректальных суппозиториях, содержащих препарат, привело к

купированию ректита на 3 день. Лучевая терапия проведена без перерыва в полном объеме.

7. Глазные и интраназальные капли, содержащие препарат.

Большая Я. Диагноз: кератоконъюнктивит: тяжесть век, слезотечение, светобоязнь, гиперемия и разрыхленность слизистой оболочки. Применение глазных капель, содержащих препарат, привело к купированию конъюнктивита на 2-й день.

Большая С. Диагноз: двухстороннее острое воспаление придаточных пазух носа. Жалобы на чувство давления в области пазух носа, головная боль, слабое слизистогнойное отделение из пазух носа. Интраназальное применение раствора, содержащего препарат, способствовало увеличению гнойного отделяемого и очищению пазух носа на 7-й день.

Таким образом, заявляемая группа изобретений соответствует требованию единства изобретения, поскольку группа разнообъектных изобретений образует единый изобретательский замысел, причем один из заявляемых объектов группы - антибактериальный, антиоксидантный, детоксицирующий, иммуномодулирующий и антиканцерогенный препарат, содержащий лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества и фармацевтически приемлемые добавки, предназначенный для изготовления лекарственных средств, и/или лекарственные средства, содержащие препарат и фармацевтически приемлемые носители, предназначен для осуществления другого заявляемого объекта группы - способа профилактики и/или лечения заболеваний с использованием препарата, содержащего лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества, и/или лекарственных форм, изготовленных на основе препарата, в качестве антибактериальных, и/или антиоксидантных, и/или противовоспалительных, и/или детоксицирующих, и/или иммуномодулирующих, и/или антиканцерогенных средств.

Заявляемая группа изобретений соответствует требованиям патентоспособности по критериям новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости. Заявляемая группа изобретений обладает рядом преимуществ по сравнению с используемыми в настоящее время препаратами на основе лактоферрина и способами их клинического применения.

А именно:

препарат биосовместим с организмом человека и терапевтически

высокоэффективен,

препарат совместим с любыми фармацевтически пригодными носителями: растворителями, мазями, желеобразующими веществами;

препарат пригоден для изготовления лекарственных средств, предназначенных
5 для лечения заболеваний различной локализации;

на основе препарата могут быть изготовлены лекарственные средства любой требуемой концентрации;

препарат удобен в хранении и транспортировке;

лекарственные средства, изготовленные на основе препарата, могут быть
10 введены в организм практически любым из известных способов: перорально, внутривенно, внутримышечно, внутривлагалищно, ингаляционно, в виде глазных капель, ингаляций, мазей и др.;

использование в клинической практике лекарственных средств, изготовленных на основе препарата, позволяет осуществлять как локальное воздействие, так и на
15 организм в целом;

лекарственные средства на основе препарата, содержащего лактоферрин человека, могут быть изготовлены в условиях любой клиники или аптеки;

препарат доступен по цене, его применение в лечебной практике экономически оправдано.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антибактериальный, антиоксидантный, детоксицирующий, иммуномодулирующий и антиканцерогенный препарат, содержащий лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества и
- 5 фармацевтически приемлемые добавки, *отличающийся* тем, что препарат содержит указанные компоненты в следующих соотношениях, мас. %:
- | | |
|------------------------------------|-------------|
| Лактоферрин человека | 10,0 - 90,0 |
| Фармацевтически приемлемые добавки | Остальное |
2. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для внутреннего введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%.
- 10 3. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для внутримышечного или внутривенного введения с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3%.
4. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для перорального введения с концентрацией основного
- 15 действующего вещества 0,01 - 0,4%.
5. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для обработки раневых поверхностей с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3%.
6. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в
- 20 форме раствора для интраназального применения или в форме глазных капель с концентрацией основного действующего вещества 0,075 - 0,3%.
7. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме мази с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.
8. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в
- 25 форме боллусов для перорального применения с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.
9. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме суппозиторий для ректального или интравлагинального применения с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.
- 30 10. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5 %.

11. Способ профилактики и лечения заболеваний при помощи фармацевтической композиции, содержащей лактоферрин, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения заболеваний и/или токсических состояний используют препарат по п.1.
- 5 12. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения токсикозов различной этиологии, инфекций, воспалений применяют внутривенное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%, в разовой дозе 40 - 60 мг, 1 - 2 раза в день в течение 3 - 10 дней.
- 10 13. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций, воспалений в полых органах применяют интратрипельное или интратрипельное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3% в количестве 50 - 100 мл, в зависимости от объема полости, 1-3 раза в день в течение 5 - 30 дней.
- 15 14. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для очищения ран, гнойных полостей и ускорения грануляции применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3% 2 - 3 раза в день при экспозиции 1 - 4 ч в течение 3 - 15 дней.
- 20 15. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения ринитов и конъюнктивитов различной этиологии применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,075 - 0,3%, в виде капель в нос 5 - 6 раз в день по 3 - 5 капель в каждую ноздрю или в виде глазных капель 3 - 4 раза в день по 1 - 2 капли в каждый глаз соответственно в течение 3 - 7 дней.
- 25 16. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения токсических состояний, и/или инфекций, и/или воспалений в органах желудочно-кишечного тракта применяют внутрь раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 - 3 раза в день через 2 ч после еды в течение 3 - 15 дней.
- 30 17. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций, и/или воспалений в желудке и кишечнике применяют таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 2 - 3 раза в день через 2 ч после еды в течение 3 - 15 дней.

18. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 04%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 раз в день через 2 ч после еды в течение 30 дней, курс профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год.
19. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 1 раз в день через 2 ч после еды в течение 30 дней; курс профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год.
20. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в ротовой полости и/или пищеводе применяют болусы, предназначенные для медленного рассасывания в ротовой полости, с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%, в разовой дозе 6 - 30 мг основного вещества.
21. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений кожи и слизистых применяют мази с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.

20

25

30

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
17 января 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Номер международной публикации:
WO 02/03910 A3

(51) Международная патентная классификация²:
A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20, A61P 31/04, 35/00, 37/02

(RU) [CHISSOV, Valery Ivanovich, Moscow (RU)].

(21) Номер международной заявки: PCT/RU01/00276

(74) Агент: АНДРУЩАК Галина Николаевна, ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ПАТЕНТНЫЙ ПОВЕРЕННЫЙ»; 111250 Москва, ул. Авиамоторная, д. 53 [ANDRUSCHAK, Galina Nikolaevna, JOINT STOCK COMPANY "PATENT ATTORNEY", Moscow (RU)].

(22) Дата международной подачи:
9 июля 2001 (09.07.2001)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2000118424 13 июля 2000 (13.07.2000) RU

(81) Указанные государства (*национально*): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GR, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(71) Заявитель и
(72) Изобретатель: ЯКУБОВСКАЯ Раиса Ивановна [RU/RU]; 119270 Москва, ул. 3-я Фрунзенская, д. 6, кв. 198 (RU) [YAKUBOVSKAYA, Raisa Ivanovna, Moscow (RU)].

(84) Указанные государства (*регионально*): ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), европейский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Завоеватели (*только для (US)*): БОЙКО Анна Владимировна [RU/RU]; 129164 Москва, ул. Кибальчича, д. 2, корп. 1, кв. 297 (RU) [BOYKO, Anna Vladimirovna, Moscow (RU)]. НЕМЦОВА Елена Романовна [RU/RU]; 123448 Москва, проспект маршала Жукова, д. 50, кв. 27 (RU) [NEMTSOVA, Elena Romanovna, Moscow (RU)]. ОСИПОВА Надежда Анатольевна [RU/RU]; 117571 Москва, проспект Вернадского, д. 119, кв. 151 (RU) [OSIPOVA, Nadezhda Anatolievna, Moscow (RU)]. СЕРГЕЕВА Татьяна Владимировна [RU/RU]; 125195 Москва, ул. Фестивальная, д. 41, кв. 107 (RU) [SERGEEVA, Tatyana Vladimirovna, Moscow (RU)]. ЧИССОВ Валерий Иванович [RU/RU]; 123364 Москва, ул. Свободы, д. 61, корп. 2, кв. 252

Опубликована

С отчетом о международной поиске.

(88) Дата публикации отчета о международной
поиске: 20 июня 2002

В отношении двуязычных кодов, кодов языков и других сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетея РСТ.

WO 02/03910 A3

(54) Title: ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND ANTICANCEROGENIC PREPARATION AND METHOD FOR USING SAID PREPARATION

(54) Название изобретения: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular an antibacterial, antioxidant, detoxicating, immunomodulating and anticarcinogenic preparation. The inventive preparation comprises human lactoperrin as an active agent and pharmaceutically acceptable additives used for production of medicaments, and/or medicaments containing the preparation and pharmaceutically acceptable additives, i.e.: a liquid for intravenous injection, a liquid for intracavitary or intravesical injection, a liquid for peroral injection, a liquid for treating a wound surface, a liquid for intranasal application or in the form of eye drops, an ointment, bolus for peroral application, a suppository for rectal and intravaginal application and pills. The inventive method can be used for preventing and curing diseases with the aid of the preparation containing the human lactoferrin. The invention makes it possible to develop a preparation and a medicament based thereon for a moderate cost.

[Продолжение на след. странице]



(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается антибактериального, антиоксидантного, детоксицирующего, иммуномодулирующего и антиканцерогенного препарата.

Изобретение заключается в том, что препарат содержит человеческий лактоферрин в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемые добавки, предназначенный для изготовления лекарственных средств, и/или лекарственные средства, содержащие препарат и фармацевтически приемлемые носители: раствор для внутривенного введения, раствор для внутриполостного или внутрипузырного введения, раствор для перорального введения, раствор для обработки раневых поверхностей, раствор для интраназального применения или в форме глазных капель, мазь, болусы для перорального применения, суппозитории для ректального или интравагинального применения, таблетки. Способ профилактики и/или лечения заболеваний с использованием препарата, содержащего лактоферрин человека. Изобретение обеспечивает создание доступного по стоимости препарата и лекарственных средств на его основе.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 01 / 00276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P31/04, 35/00, 37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7:

A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P43/00, 31/04, 35/00, 37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2099065 CI (MOSKOVSKY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY ONKOLOGICHESKY INSTITUT im. P. A. GERTSENA MZ RF) 20 December 1997 (20.12.97) the abstract, the claims, columns 5-7	1-21
Y	US 5543392 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO. LTD.) 6 August 1996 (06.08.96) the abstract, the description, columns 4, 8-10, examples	1-21
Y	WO 98/44940 A1 (AGENNIX, INC.) 15 October 1998 (15.10.98) the abstract, pages 19, 20, 22, 25 of the description	2-7, 21
Y	EP 0955058 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO. LTD.) 10 November 1999 (10.11.99), the abstract	10, 17, 19
A	RU 95102930 A1 (MOSKOVSKY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY ONKOLOGICHESKY INSTITUT im. P. A. GERTSENA MZ RF) 20 December 1997 (20.12.97) the abstract, the claims	1-21



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 January 2002 (21.01.02)

Date of mailing of the international search report
31 January 2002 (31.01.02)

Name and mailing address of the ISA/RU

Authorized officer

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 01/00276

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P 31/04, 35/00, 37/02

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документаци (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P 43/00, 31/04, 35/00, 37/02

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2099065 C1 (МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.А. ГЕРЦЕНА МЗ РФ) 20.12.1997, реферат, формула, колонки 5-7	1-21
Y	US 5543392 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) Aug. 6, 1996, реферат, описание, колонки 4, 8.-10, примеры	1-21
Y	WO 98/44940 A1 (AGENNIX, INC.) 15.10.1998, реферат, описание стр.19, 20, 22, 25	2-7, 21
Y	EP 0955058 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 10.11.1999, реферат	10,17,19
A	RU 95102930 A1 (МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.А. ГЕРЦЕНА) 20.12.1997, реферат, формула	1-21

☐ Исследующие документы указаны в продолжении графы С.☐ Данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылаемых документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ, но опубликованный на дату

международной подачи или после нее

O документ, относящийся к усному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

и т.д.

T более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для пояснения изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету

поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же

категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 21 января 2002 (21.01.2002)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 31 января 2002 (31.01.2002)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧАУполномоченное лицо:

А. Модел
Телефон № (095)240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)